

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle**
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
11 juillet 2002 (11.07.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/053131 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K 9/107, 9/48

(74) Mandataires : ORES, Béatrice etc.; CABINET ORES, 6, Avenue de Messine, F-75008 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/04212

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international :
27 décembre 2001 (27.12.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
00/17250 28 décembre 2000 (28.12.2000) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : CLL PHARMA [FR/FR]; ARENAS IMMEUBLE NICE PREMIER, 455 Promenade des Anglais, F-06200 NICE (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : ABOU CHACRA-VERNET, Marie-Line [FR/FR]; Les Bergonnettes, 133 Avenue Ste Marguerite, F-06200 NICE (FR). LARUELLE, Claude [FR/FR]; 18, Avenue Bellevue, F-06270 VILLENEUVE-LOUBET (FR). TOSELLI, Dominique [FR/FR]; 4, bis Boulevard Dubouchage, F-06000 NICE (FR).

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

A1 **(54) Title:** MICELLAR COLLOIDAL PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING A LIPOPHILIC ACTIVE PRINCIPLE

(54) Titre : COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES COLLOÏDALES MICELLAIRES RENFERMANT UN PRINCIPE ACTIF LIPOPHILE

(57) Abstract: The invention concerns novel pharmaceutical compositions capable of comprising micelles containing at least a very lipophilic principle, enabling to enhance bioavailability of active principles insoluble in aqueous solvents, called MIDDS[®] (Micellar Improved Drug Delivery Solutions).

(57) Abrégé : La présente invention est relative à de nouvelles compositions pharmaceutiques micellisables renfermant au moins un principe actif très lipophile, permettant d'accroître la biodisponibilité de principes actifs insolubles dans les solvants aqueux, désignées par l'appellation MIDDS[®] (Micellar Improved Drug Delivery Solution).

WO 02/053131

A1 **(54) Title:** MICELLAR COLLOIDAL PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING A LIPOPHILIC ACTIVE PRINCIPLE

(54) Titre : COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES COLLOÏDALES MICELLAIRES RENFERMANT UN PRINCIPE ACTIF LIPOPHILE

(57) Abstract: The invention concerns novel pharmaceutical compositions capable of comprising micelles containing at least a very lipophilic principle, enabling to enhance bioavailability of active principles insoluble in aqueous solvents, called MIDDS[®] (Micellar Improved Drug Delivery Solutions).

(57) Abrégé : La présente invention est relative à de nouvelles compositions pharmaceutiques micellisables renfermant au moins un principe actif très lipophile, permettant d'accroître la biodisponibilité de principes actifs insolubles dans les solvants aqueux, désignées par l'appellation MIDDS[®] (Micellar Improved Drug Delivery Solution).

COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES COLLOÏDALES MICELLAIRES RENFERMANT UN PRINCIPE ACTIF LIPOPHILE

La présente invention est relative à de nouvelles compositions pharmaceutiques micellisables renfermant au moins un principe actif lipophile, 5 permettant d'accroître la biodisponibilité de principes actifs insolubles dans les solvants aqueux, désignées par l'appellation MIDDS® (Micellar Improved Drug Delivery Solution).

Cette nouvelle forme pharmaceutique, micellisable, s'apparente à des formes connues et décrites en tant que *Self Emulsifying Drug Delivery Systems* 10 (SEDDS) ou systèmes auto-émulsionnables, comprenant une phase lipidique et de grandes quantités de tensioactifs (TA) et/ou de solvants. Ces systèmes auto-émulsionnables sont utilisés depuis longtemps dans les préparations pharmaceutiques.

Dans l'industrie pharmaceutique, l'amélioration de la biodisponibilité 15 de principes actifs (PA) très lipophiles destinés à être administrés par voie orale est une grande préoccupation pour les galénistes.

La formulation de PA lipophiles, et *a fortiori* celle de PA très lipophiles, pose de réels problèmes dus principalement à leur faible solubilité dans les excipients pharmaceutiques liquides aqueux, à leur propension à précipiter ou recristalliser en solution aqueuse et à leur faible solubilité dans les liquides du tractus 20 gastro-intestinal à partir desquels ils doivent être absorbés.

Il a déjà été proposé différentes techniques visant à améliorer la solubilisation de ces PA lipophiles (hydrophobes) ainsi que leur absorption par le système digestif, afin d'en augmenter la biodisponibilité.

L'amélioration de l'efficacité thérapeutique de PA hydrophobes 25 grâce à leur formulation en solution huileuse ou à l'aide de leur administration après un repas riche en lipides est mise à profit depuis plusieurs décennies.

La biodisponibilité d'un PA est fonction de sa concentration dans le fluide gastro-intestinal ; celle-ci dépend elle-même de la libération du PA à partir de la phase huileuse. Plus un PA est lipophile, moins il a tendance à migrer dans les fluides 30 digestifs. L'absorption de ces solutions huileuses débute par une hydrolyse à l'interface huile-eau, suivie d'une solubilisation dans les micelles de sels biliaires qui

pénètrent dans les micro-villosités intestinales, transportant ainsi le PA hydrophobe (NA Armstrong *et al.*, Int. J. Pharm., 1980, 6, 195-204).

La libération d'un PA à partir d'une formulation huileuse présentée dans des capsules de gélatine appropriées est courante et de nombreuses préparations 5 pharmaceutiques sont commercialisées sous cette forme.

C'est ainsi que la demande de brevet français FR-A-2 408 345 décrit 10 la préparation de progestérone micronisée qui se présente sous la forme d'une suspension huileuse de celle-ci, notamment à base d'huile végétale (lécithine de soja, huile d'arachide, etc...) dans des capsules molles. Cette spécialité est commercialisée sous le nom d'Utrogestan®.

Il est également connu que la biodisponibilité des PA lipophiles peut 15 être augmentée par leur formulation à l'aide d'huiles digestibles et de tensioactifs hydrophiles et lipophiles (KJ McGREGOR *et al.*, Adv. Drug Deliv. Rev., 1997, 25, 33-46 et demande internationale WO95/24893). Ce type de formulation permet de 20 maintenir le PA en solution durant son passage dans le tractus digestif et ce jusqu'à son absorption intestinale.

La digestion des ingrédients huileux de ce type de formulations présente souvent l'avantage de solubiliser le PA au sein de micelles mixtes constituées de sels biliaires et de produits de la lipolyse des triglycérides de l'huile digestible utilisée.

Cependant, la présence de tensioactifs peut inhiber la lipolyse, ce qui nécessite l'évaluation préalable *in vitro* de la digestibilité des huiles d'une formulation donnée. D'autre part, les quantités d'huiles digestibles qu'il faut parfois utiliser pour 25 éviter la recristallisation du PA *in vivo* sont trop importantes pour permettre la fabrication d'une capsule commercialisable.

Il a par ailleurs déjà été envisagé d'optimiser la formulation lipidique des PA peu solubles grâce à des véhicules auto-émulsionnables, susceptibles de former spontanément une microémulsion au contact d'une phase aqueuse *in vitro* et, de même, au niveau du site d'absorption *in vivo*.

30 Ces préparations auto-émulsionnables (*Self-Emulsifying Drug Delivery Systems* : SEDDS) sont des mélanges d'huiles et de tensioactifs, isotropes, comportant parfois des co-solvants et qui s'émulsionnent sous agitation douce,

condition similaire aux conditions rencontrées dans le tractus digestif (CW Pouton, Int. J. Pharm., 1985, 27, 335-348 ; MG Wakerly *et al.*, Am. Chem. Soc. Symposium Series, 1986, 311, 242-255 ; Charman *et al.*, Pharm. Res., 1992, 9, 87-93 ; BJ Aungst, J. Pharm. Sci., 1993, 82, 979-987 ; P Constantinides, Pharm. Res., 1995, 12, 1561-5 1572).

Les phénomènes physiques qui expliquent la formation de microémulsions et les équilibres les régissant ont été largement étudiés et modélisés (M Borkovec, Adv. Colloid Interface Sci., 1992, 37, 195-217 et références citées).

Les microémulsions trouvent de nombreuses applications dans des 10 domaines divers. L'étude de la formation de ces dispersions transparentes a permis à des chercheurs intéressés par leurs potentialités physico-chimiques (HL Rosano *et al.*, J. Colloid Interface Sci., 1979, 72, 233-244) ou pharmaceutiques (CW Pouton, précédent ; WA Ritschel *et al.*, Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 1990, 12, 127-134 et WA Ritschel, Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 1991, 13, 205-220) de préciser les modes 15 opératoires pertinents et les méthodes d'analyse adéquates de la performance des systèmes auto-émulsionnables dits SEDDS.

Plus particulièrement, la demande de brevet EP-A-0 670 715 décrit des SMEDDS® (*Self Micro-Emulsifying Drug Delivery System*) qui renferment un principe actif lipophile tel que l'indométabine, le diclofénac ou l'hydrocortisone, une 20 phase lipophile représentant de préférence de 10 à 75 % en poids du poids total de la composition et constituée par un mélange de glycérides et d'esters d'acides gras en C₈-C₁₈ présentant une balance hydrophile-lipophile (HLB) inférieure à 16 et de préférence voisine de 14, un TA à base de glycérides présentant une HLB inférieure à 16, un co-tensioactif (CoTA) choisi parmi les esters lauriques du propylène glycol, les 25 esters oléiques du polyglycérol et l'éthyl diglycol, le rapport TA/CoTA étant compris entre 0,5 et 6. Au contact d'une phase hydrophile, constituée par exemple par le liquide physiologique du milieu intestinal, cette composition forme spontanément une microémulsion.

Ces systèmes microémulsionnables permettent de solubiliser 30 certains PA hydrophobes, cependant ils ne permettent pas d'améliorer systématiquement leur biodisponibilité (Farah, self-microemulsifying drug delivery

systems for improving in-vitro dissolution of drugs : AAPS Annual meeting Orlando, Floride, 1993).

Or, le maintien d'un PA lipophile en solution micellaire permettant son absorption intestinale est la clé du succès de la préparation d'une formulation 5 lipidique efficace.

De plus, les meilleurs SEDDS, c'est-à-dire ceux qui solubilisent une quantité importante de PA et qui forment de très fines dispersions micellaires, sont généralement les plus hydrophiles. Or c'est pour ces SEDDS hydrophiles (comportant un TA et un CoTA hydrophiles de HLB élevé en général supérieur à 12) que les 10 risques de recristallisation du PA *in vivo* sont les plus importants (Pouton, Bulletin Technique Gattefossé, 1999, 92, 41-49) et par conséquent la supra-biodisponibilité du PA n'est pas forcément atteinte.

En effet, si le type de systèmes auto-microémulsionnables qui est décrit dans la demande de brevet EP-A-0 670 715 (avec une phase lipophile 15 présentant une HLB voisine de 14) permet d'améliorer la formulation et la biodisponibilité de certains PA, il conduit, par contre, avec des PA très lipophiles, à des solutions lipidiques médicamenteuses instables et, pour certains principes actifs extrêmement lipophiles, cette instabilité physique de la solution lipidique médicamenteuse est en outre couplée à la formation de microémulsions instables au 20 contact d'une phase aqueuse, d'où un échec de la formulation pharmaceutique.

Par ailleurs, la demande internationale WO 96/21439 décrit des formulations à base de mélange de glycérides polyglycolisés saturés en C₈-C₁₈ de HLB = 14 (Gelucire® - société Gattefossé) et de fénofibrate qui est un PA lipophile.

Cependant, pour être stables, ces formulations nécessitent la 25 présence d'un polymère cellulosique afin d'en augmenter la viscosité.

Enfin, il a également déjà été proposé, notamment dans la demande internationale WO 99/56727, la formulation de principes actifs faiblement solubles dans l'eau au moyen de compositions auto-émulsionnables, d'émulsions ou de microémulsions renfermant de 5 à 70% d'un composant huileux ayant une HLB 30 inférieure ou égale à 4 et un système tensioactif contenant un ou plusieurs tensioactifs ayant une HLB comprise entre 10 et 20 ; ces compositions étant substantiellement exemptes de système solvant hydrophile.

Si ce type de compositions présente des propriétés de stabilité améliorées compte tenu de l'absence de système solvant hydrophile, il n'est pas satisfaisant pour solubiliser des principes actifs très lipophiles.

La lipophilie d'un PA peut être déterminée en fonction de son coefficient de partage (P) entre l'octanol et l'eau qui correspond au rapport concentration du PA dans l'octanol (C_{Oct})/concentration du PA dans l'eau (C_{Eau}).

La détermination du coefficient de partage est un facteur largement mis à profit dans les divers domaines d'application de la chimie thérapeutique ou pharmacochimie, depuis la synthèse des substances chimiques à visée médicamenteuse jusqu'à l'analyse des produits pharmaceutiques.

Cette caractéristique est notamment prise en considération par les pharmacologues et les toxicologues, eu égard à l'importance fondamentale du partage des principes actifs médicamenteux entre les milieux biologiques (notamment en termes d'absorption et de distribution) pour l'expression de leur activité et/ou de leur toxicité.

Ainsi la détermination du coefficient de partage (P) octanol /eau, généralement exprimé en $\log P$, est un élément majeur parmi les indicateurs des relations structure-activité des principes actifs médicamenteux ou des substances toxiques (C. Hansch *et al.*, *Exploring QSAR*, (1995), Vol. I & II, Ed. American Chemical Society, USA ; C. Hansch *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 1987, **76**, 663-687 ; V. Pli*ka *et al.*, *Lipophilicity in drug action an toxicology*, Vol. 4 Verlagsgesellschaft mbH. Weinheim (1996) ; H. van de Waterbeemd, *Quantitative approaches to structure-activity relationships*, in : *The practice of medicinal chemistry*, Ed.: Wermuth, Academic Press, Londres (1996) ; Association Française des Enseignants de Chimie Thérapeutique : *Traité de Chimie Thérapeutique*, 7 volumes, Ed. TEC & DOC, Paris, (1992-2000).

Lorsque le rapport P est supérieur à 1, cela signifie que C_{Oct} est supérieure à C_{Eau} et que par conséquent le PA est lipophile ($\log P > 0$). On peut donc en déduire que plus le $\log P$ d'un PA est élevé et plus celui-ci présente un caractère lipophile prononcé.

Toutefois, cette caractéristique physico-chimique n'est pas utilisée dans le domaine de la pharmacie galénique (formulation pharmaceutique) et aucun

document de l'art antérieur ne fait référence à la notion de $\log P$ et ne tient réellement compte de ce critère dans la stratégie de formulation.

C'est afin de remédier à l'ensemble de ces problèmes que les Inventeurs ont mis au point ce qui fait l'objet de l'invention.

5 Les Inventeurs se sont donc fixés pour objectif de pourvoir à une composition pharmaceutique auto-émulsionnable destinée à l'administration par voie orale, propre à former une solution micellaire ou une microémulsion au contact des liquides digestifs, permettant ainsi la formulation de principes actifs très lipophiles, voire extrêmement lipophiles, tout en améliorant leur biodisponibilité, ladite 10 composition étant stable à l'état liquide ainsi que sous la forme de microémulsion et conduit à une dispersion micellaire très fine et homogène.

Au sens de la présente invention, on considère que les PA très lipophiles sont ceux présentant un $\log P$ supérieur à 2, les PA extrêmement lipophiles présentant un $\log P$ supérieur à 4.

15 La présente invention a donc pour objet une composition pharmaceutique à usage oral, auto-microémulsionnable comprenant :

- au moins un principe actif lipophile,
- au moins un tensioactif présentant une balance hydrophile-lipophile inférieure à 16,
- au moins un co-tensioactif,
- au moins une phase lipophile,

caractérisée par le fait :

- que le ou les principes actifs lipophiles présentent un $\log P$ supérieur à 2,

25 - que le ou les tensioactifs représentent au moins 50 % en poids du poids total de ladite composition,

- que le ou les co-tensioactifs sont choisis parmi les bons solvants dudit ou desdits principes actifs,

30 - que la phase lipophile est éventuellement tensioactive et représente de 0,5 à 4,5 % du poids total de ladite composition et présente une HLB inférieure ou égale à 6, et

- que lorsque le principe actif est différent d'un rétinoïde, alors ladite composition comprend en outre une phase huileuse non-tensioactive représentant de 1 à 12 % du poids total de ladite composition.

La composition pharmaceutique conforme à l'invention se distingue essentiellement de celles décrites par l'art antérieur par le fait que la phase lipophile et la phase huileuse présentent des valeurs de HLB très faibles et sont utilisées en faibles quantités et également par la présence indispensable d'un CoTA qui a un rôle de bon solvant du PA dans la forme pharmaceutique.

Les Inventeurs ont en effet démontré que cette composition permet la dissolution de PA très lipophiles et conduit, en présence d'une phase hydrophile, à des formulations formant des dispersions colloïdales micellaires fines, stables et homogènes, permettant ainsi d'améliorer la biodisponibilité de ces PA dans le tractus gastro-intestinal.

La composition pharmaceutique conforme à l'invention permet en particulier d'obtenir des microémulsions dont les micelles ont une taille inférieure à 500 nm et plus particulièrement comprise entre 1 et 200 nm.

Selon les excipients utilisés dans leur formulation, il s'agit de solutions lipidiques liquides ou de solutions solides (semi-solides, pâteuses) à température ambiante. Les compositions pharmaceutiques conformes à la présente invention forment dans tous les cas une microémulsion ou une solution colloïdale, de type micellaire, au contact d'une phase aqueuse.

Tous les PA présentant un $\log P$ supérieur à 2, et plus particulièrement supérieur à 4, peuvent être utilisés conformément à la présente invention.

Ces principes actifs très lipophiles, voire extrêmement lipophiles sont généralement des molécules comportant des chaînes carbonées longues et/ou des cycles ou des noyaux aromatiques portant des substituants hydrophobes, avec très peu de groupements ou de substituants hydrophiles.

Ces principes actifs très lipophiles peuvent notamment être choisis parmi les rétinoïdes, les hypolipidémiants, les hormones stéroïdiennes, les anti-inflammatoires stéroïdiens, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S.), les anti-rétroviraux, les inhibiteurs de protéases ("navirs"), les antiacides, les inhibiteurs de la

5 pompe à protons, les antiémétiques, les vitamines liposolubles, les médicaments du système cardiovasculaire, les antiagrégants plaquettaires, les anticancéreux, certains extraits végétaux et leurs PA isolés ou dérivés, les immunosuppresseurs, les médicaments du système nerveux central, les antimigraineux, les antibiotiques, les antifongiques et les antiparasitaires ; à condition bien entendu qu'ils présentent un log P supérieur à 2.

10 Les rétinoïdes sont des composés capables de se lier et d'interagir avec un récepteur à l'acide rétinoïque (RAR alpha, beta ou gamma) ou à un récepteur aux rétinoïdes X (RXR alpha, beta, gamma). A titre d'exemples de tels rétinoïdes, on peut citer, en premier lieu, les rétinoïdes dérivés de la vitamine A comme la trétinoïne, encore connue sous le nom d'acide tout-trans rétinoïque ou d'acide tout-trans vitamine A, l'isotrétinoïne qui correspond à l'isomère 13-cis de la trétinoïne, et qui, de ce fait, est également appelée acide 13-cis rétinoïque ou acide 13-cis vitamine A, l'acide 9-cis rétinoïque ou acide 9-cis vitamine A, l'acitrétine, l'étrétinate, mais également les 15 rétinoïdes acétyléniques comme le tazarotène, les rétinoïdes dérivés du naphtalène comme le lonapalène et l'acide 2-(5,6,+,8-tétrahydrométhyl-2-anthryl)-4-thiophénocarboxylique, et les rétinoïdes à cycle adamantyle tels que l'adapalène, l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl]-2-naphtoïque et l'acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzamido]-benzoïque et leurs esters.

20 Parmi ces rétinoïdes, l'utilisation de l'isotrétinoïne ($\log P = 6$) est particulièrement préférée selon l'invention.

25 A titre d'hypolipidémiants, qui sont des composés capables d'inhiber la synthèse du cholestérol et des triglycérides, on peut notamment citer les fibrates comme le 1-méthyléthyl ester de l'acide 2-(4-(4-chlorobenzoyl)phénoxy)-2-méthyl-propanoïque également dénommé fénofibrate ($\log P = 5,24$) et les produits apparentés de la classe des fibrates tels que le clofibrate ($\log P = 3,65$) le bézafibrate ($\log P = 3,53$), le ciprofibrate ($\log P = 3,15$) et le gemfibrozil ($\log P = 3,90$).

30 On peut également citer, parmi les autres hypolipidémiants, les bisthioéthers, dont le probucol et le tiadénol ($\log P = 4,58$), la classe des inhibiteurs de la HMG Co-A réductase (statines) tels que par exemple la simvastatine ($\log P = 4,68$), la mévastatine ($\log P = 3,52$), la lovastatine ($\log P = 4,04$), l'atorvastatine, la

pravastatine, la fluvastatine, la cerivastatine, ainsi que la classe des inhibiteurs de l'ACAT tels que le mélinamide et ses analogues structuraux.

A titre d'hormones stéroïdiennes, on peut notamment citer les estrogènes dérivés et esters de l'estradiol ($\log P > 5$), la progestérone ($\log P = 3,87$), le 5 danazol ($\log P = 4,53$), la testostérone ($\log P = 3,32$) et les esters et dérivés de testostérone ($\log P > 4$). On peut également citer les anti-androgènes dont le flutamide ($\log P = 3,5$), la nilutamide ; les inhibiteurs de la 5α -réductase, les inhibiteurs compétitifs de la testostérone tels que le finastéride ($\log P = 3,03$) ; les dérivés de la quinazoline tels que l'alfuzosine ; les agonistes/antagonistes non stéroïdiens des 10 récepteurs estrogéniques tels que le tamoxifène ($\log P = 4,03$) et le raloxifène.

A titre d'anti-inflammatoires stéroïdiens, on peut notamment citer les glucocorticoïdes ayant un $\log P$ compris entre 2 et 3 tels que la prednisolone, la cortisone, ses esters et dérivés ($\log P = 2,1$ à $2,4$).

A titre d'A.I.N.S., on peut notamment citer l'acide méfénamique ($\log 15 P = 5,3$), le naproxène ($\log P = 2,90$), le nabumétone ($\log P = 3,32$), l'ibuprofène ($\log P = 3,50$ à $4,50$) et les inhibiteurs de la COX-2 tels que le celecoxib, le rofecoxib, le parecoxib et le valdecoxib.

Les antirétroviraux et les inhibiteurs des protéases sont des composés très peu solubles dans l'eau, dont les coefficients de partage peuvent être 20 calculés ou déterminés par voie analytique, parmi lesquels on peut citer l'amprenavir (solubilité 0,04 mg/l), le saquinavir et le saquinavir mésylate (solubilité 2,22 mg/ml) et le ritonavir (presque insoluble dans l'eau).

A titre d'antiacides et d'inhibiteurs de la pompe à protons, on peut 25 notamment citer l'oméprazole ($\log P = 2,23$), le pantoprazole, le rabéprazole (ou pariprazole), la lansoprazole et le timoprazole.

A titre d'antiémétiques, on peut notamment citer la dompéridone ($\log P = 4,05$), les antagonistes de la sérotonine ("setrons") tels que l'ondansetron ($\log P = 2,63$), le granisetron et l'azasetron.

A titre de vitamines liposolubles, on peut notamment citer les 30 vitamines A ou rétinol ($\log P = 5,68$), D dont le calcitriol, E ou tocophérols, K ou ménadione ($\log P = 8$).

Parmi les médicaments du système cardiovasculaire, on peut notamment citer les antagonistes de l'angiotensine II (sartans) tels que le valsartan, le losartan, l'irbésartan, le candesartan, le tasosartan, le telmisartan ($\log P = 4,8$) ; les α - et β -bloquants tels que le carvediol, le celiprolol ($\log P = 2,07$) : les inhibiteurs 5 calciques (dihydropyridines) tels que le verapamil ($\log P = 3,8$), le diltiazem ($\log P = 2,7$), la nifédipine ($\log P = 2,75$) et la nitrendipine ($\log P = 3,7$). On peut également citer d'autre composés, anti-hypertenseurs, tels que les peptides inhibiteurs de la rénine, les dérivés d'oxazolidinone ou glycol peptides substitués par des restes aminés et/ou des noyaux hétérocycliques azolés ou thiazolés ($\log P$ compris entre 2 et 4).

10 A titre d'antiagrégants plaquettaires, on peut notamment citer le clopidogrel (huile), la ticlopidine ; les anticoagulants coumariniques dont le warfarin ($\log P = 2,70$) et les composés du groupe de l'indane dione, dont le phényl indandione ($\log P = 2,90$).

15 A titre d'anticancéreux, on peut notamment citer le paclitaxel et le docétaxel qui sont des composés insolubles dans l'eau ; les extraits et alcaloïdes de *Vinca minor* tels que la vincristine ($\log P = 2,80$), la vincaleucoblastine ou vinblastine ($\log P = 3,69$), la vincamine et leurs dérivés ; les alcaloïdes d'*Ochrosia elliptica* dont l'ellipticine ($\log P = 4,80$).

20 Parmi les extraits végétaux et leurs PA isolés ou dérivés, on peut notamment citer les alcaloïdes tels que la yohimbine ($\log P = 2,73$, les flavonoïdes dont la diosmine, la rutine et ses dérivés tels que la troxérutine ; les extraits de *Pygeum africanum* ou de *Serenoa repens*.

A titre d'immunosuppresseurs, on peut en particulier citer la ciclosporine ($\log P = 2,92$) et le tacrolimus.

25 Parmi les divers médicaments du système nerveux central, figurent les tranquillisants, les sédatifs, les hypnotiques et anesthésiques. A titre d'exemple, on peut citer les barbituriques ($\log P$ compris entre 2 et 2,5) tels que les thiobarbituriques ($\log P$ voisin de 3) ; les anxiolytiques tels que les benzodiazépines ($\log P$ compris entre 2 et 3) ; les antihistaminiques ($\log P$ compris entre 2 et 5) tels que la terfénadine 30 ($\log P = 3,22$), la loratadine ($\log P = 5,20$), la desloratadine et la cétirizine ; les antidépresseurs tricycliques et sérotoninergiques tels que la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline et le citalopram.

Parmi les antimigraineux, on peut citer les composés du groupe des "triptans" sérotoninergiques tels que l'oxitriptan, le sumatriptan et l'almotriptan.

Parmi les antibiotiques, on peut notamment citer les céphalosporines de troisième génération telles que le céfixime trihydrate et le cefpodoxime proxétil ; 5 les macrolides tels que l'azithromycine, la clarithromycine, la roxithromycine ($\log P$ voisin de 2,5), la josamycine ($\log P = 2,39$), la spiramycine ; les synergistines telles que la pristinamycine ; les quinolones et les quinoxalines, dont le carbadox.

Parmi les antifongiques, on peut notamment citer la griséofulvine ($\log P = 2,18$), l'amphotéricine B, la terbinafine ($\log P = 5,42$) et les antifongiques 10 azolés (conazoles) dont le miconazole ($\log P = 2,3$ et 5,6), l'itraconazole ($\log P = 5,68$), le kétoconazole ($\log P = 4,34$) et le fluconazole.

Parmi les antiparasitaires on peut citer les antipaludiques tels que l'halofantrine ($\log P = 8,2$), la méfloquine ($\log P = 3,36$), le proguanil ($\log P = 2,53$), 15 la pyriméthamine ($\log P = 2,69$), les extraits d'*Artemisia spp* et les substances isolées de ces extraits et leurs dérivés tels que l'artémisine, l'artémisinine et leurs dérivés ($\log P = 2,2$ à 4) ; la série des avermectines, dont l'ivermectine pratiquement insoluble dans l'eau (coefficient de partage chloroforme/eau : $\log P = 3$; coefficient de partage acétate d'éthyle/eau : $\log P = 4$) ; les antihelminthiques dérivés du benzimidazole à usage vétérinaire tels que par exemple le tiabendazole ($\log P = 2,31$), l'albendazole 20 (log $P = 3,22$), le mébendazole (log $P = 3,10$), le fenbendazole (log $P = 4,26$) et le triclabendazole (log $P = 6,45$) ; la classe des salicylanilides à usage vétérinaire, utilisés dans les fascioloses (douvicides) et autres parasitoses comprenant notamment 25 le bromoxanide ($\log P = 5,65$), le brotianide ($\log P = 5,30$), le clioxanide ($\log P = 5,45$), le closantel ($\log P > 7$), l'oxyclozanide ($\log P = 5,35$), le rafoxanide ($\log P = 8,75$) ainsi que le dibromosalan ($\log P = 5,18$) et le tribromosalan ($\log P = 5,86$).

Selon l'invention, le ou les principes actifs sont de préférence choisis parmi les rétinoïdes, les hypolipidémiants et les hormones stéroïdiennes.

Selon l'invention, le ou les principes actifs ayant un $\log P$ supérieur à 2 représentent de préférence de 1 à 10 % en poids par rapport au poids total de la 30 composition.

Dans le cas particulier des rétinoïdes, et encore plus particulièrement dans le cas de l'isotrétinoïne, cette quantité varie de préférence entre 1 et 2,5 % en

poids par rapport au poids total de la composition. Ainsi qu'on l'a vu précédemment, lorsque la composition pharmaceutique conforme à l'invention renferme un rétinoïde, alors la présence d'une phase huileuse, bien que possible, n'est cependant pas nécessaire.

5 Dans le cas particulier des hypolipidémiants, et encore plus particulièrement dans le cas du fénofibrate, cette quantité varie de préférence entre 5 et 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.

10 Dans le cas particulier des hormones stéroïdiennes, et encore plus particulièrement dans le cas de la progestérone, cette quantité varie de préférence entre 3 et 7 % en poids par rapport au poids total de la composition.

15 Parmi les tensioactifs présentant une HLB inférieure à 16, on peut notamment citer les tensioactifs se comportant comme de bons solvants du PA à formuler parmi lesquels figurent les glycérides polyglycolisés en C₈-C₁₈, autrement dits macrogol glycérides d'acides gras à chaînes en C₈-C₁₀, tels que les macrogolglycérides caprylocapriques comme par exemple le mélange de mono-, di- et triglycérides et de mono- et diesters du polyéthylène-glycol commercialisés sous la marque Labrasol® (HLB = 14) par la société Gattefossé, ainsi que les esters oléiques du polyglycérol de HLB = 10 comme par exemple le produit commercialisé sous la marque Plurol® oléique par la société Gattefossé ou bien encore le mélange de glycérides polyglycolisés d'acides gras en C₈-C₁₈ commercialisés sous la marque Gelucire® par Gattefossé, dont le Gelucire 44/14, ou macrogol glycérides lauriques. On peut également citer les polysorbates, autrement dits sorbimacrogol- ou polyéthylène glycols (PEG)- esters d'acides gras en C₁₂-C₁₈ tels que les acides laurique, oléique, palmitique, stéarique, ricinoléique hydrogéné et leurs dérivés, commercialisés sous les marques Ablunol® (Taiwan Surf), Aldosperse® (Lonza), Arlacel® (ICI), Crillet® (Croda), Drewmulse® (Stepan Food Ingredients), Ethylan® (Akcros), Emulpharma® (Respharma), Eumulgin® (Henkel), Montanox® (Seppic), Nikkol® (Nikko Chem Co), Nissan Nonion® (Nippon Oils & Fats), Sorbilene® (Auschem), Sorgen® TW (Dai-ichi Kogyo Seiyaku) et Tween® (BASF) ; les 20 macrogol et propylène glycol esters d'acides gras en C₈-C₁₈ (caprylique, caprique, stéarique, ricinoléique hydrogéné), commercialisés sous les marques Captex® (Hüls), Cremophor® (BASF), Drewmulse® (Stepan Food Ingredients), DUB CAPS et DUB 25 30

810 (Stéarineries Dubois), Eumulgin® (Henkel) et Tagat® (Goldschmidt) ; les macrogol-glycérides esters d'acides gras en C₁₂-C₁₈ (laurique, oléique, palmitique, stéarique, ricinoléique hydrogéné), commercialisés sous les marques Akolip® (Karlshamns), Capmul® (Abitec), Cremophor® (BASF), Emulpharma® 5 (Respharma), Ethylan® (Akcros), Eumulgin® (Henkel), Etocas® (Croda), Myrj® (ICI), Nikkol® (Nikko Chem Co) et Tagat® (Goldschmidt) ; les esters polyglycériques d'acides gras en C₁₂-C₁₈ (isostéarique, laurique, oléique ou stéarique), commercialisés sous les marques Caprol® (Abitec), Drewpol® (Stepan Food Ingredients) et Nikkol Decaglyn® (Nikko Chem Co) ; et leurs mélanges.

10 Ces tensioactifs représentent au moins 50 % et de préférence de 70 à 85 % du poids total de la composition.

Au sens de la présente invention, un co-tensioactif est considéré comme un bon solvant du ou des principes actifs présents dans la composition pharmaceutique conforme à l'invention, lorsqu'il permet, lors d'essais de dissolution, 15 de solubiliser suffisamment le ou les principes actifs tout en étant compatible avec la formulation du produit fini. Par exemple, l'isotrétinoïne est soluble à 3% dans l'éther monoéthylique de diéthylène glycol (commercialisé sous la marque Transcutol® par Gattefossé ; le fénofibrate est soluble à 5% dans le même solvant ; la progestérone est soluble à 5% dans le propylène glycol monocaprylate (commercialisé sous la marque 20 Capryol® par Gattefossé).

Conformément à l'invention, les TA et les CoTA sont de préférence des composés non ioniques.

Parmi les co-tensioactifs utilisables dans la composition pharmaceutique conforme à l'invention, on préfère utiliser les CoTA se comportant 25 comme de bons solvants du PA à formuler et parmi lesquels on peut notamment citer l'éther monoéthylique du diéthylène-glycol (EMDG) correspondant par exemple au produit vendu sous la marque Transcutol® par la société Gattefossé. On peut également citer les CoTA intervenant en tant que solvant du PA à formuler tels que la N-méthyl-2-pyrrolidone ou Pharmasolve® (ISP), le triester de glycérol et d'acide 30 acétique ou Triacétine® (Aldrich), le diméthyl-isosorbate (Aldrich), les polyéthylène glycols (PEG) tels que le PEG-400 et le PEG-600 (autrement dits PEG-8 et PEG-12) et les produits commercialisés par exemple sous les dénominations Carbowax®

(Union Carbide), Lipoxol® (Hüls), Pluracol® (BASF), ainsi que les alcools et glycols utilisés comme solvants ou co-solvants, éthanol, isopropanol, glycérol, propylène glycol, butylène glycol, glycofurool et sorbitol ; les mono- et diesters de propylène glycol et d'acides gras caprylique, caprique, laurique, commercialisés sous les 5 marques Labrafac® PG, Capryol® et Lauroglycol® (Gattefossé) ; les mono- et diglycérides des acides gras caprylique, caprique, laurique, oléique, stéarique commercialisés sous les marques Akoline® (Karlshamns), Capmul® (Abitec), Drewmulse® (Stepan Food Ingredients), DUB GMS (Stéarineries Dubois), Imwitor® (Hüls), Maisine® et Peceol® (Gattefossé) ; et leurs mélanges.

10 Ces CoTA représentent de préférence de 5 % à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Lorsque la composition pharmaceutique conforme à l'invention renferme un rétinoïde, et en particulier de l'isotrétinoïne, à titre de PA, alors la 15 concentration en CoTA est plus préférentiellement comprise entre 10 et 15 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Lorsque la composition pharmaceutique conforme à l'invention renferme un hypolipidémiant tel que le fénofibrate, à titre de PA, alors la concentration en CoTA est plus préférentiellement comprise entre 5 et 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.

20 Selon l'invention, la phase lipophile présente de préférence une HLB inférieure ou égale à 4, est liquide à température ambiante et est de préférence choisie parmi les esters d'acides gras, notamment les macrogol (ou polyéthylèneglycol) glycérides, autrement dits glycérides polyglycolisés d'acides gras comme par exemple le PEG-6 glycéryl mono oléate de HLB = 3 vendu sous la marque Labrafil® M 1944 25 CS par la société Gattefossé, le PEG-6 glycéryl linoléate de HLB = 4 vendu sous la marque Labrafil® M 2125 CS par la société Gattefossé ; les sorbitan esters d'acides gras saturés ou insaturés, tels que les acides laurique, oléique, stéarique, palmitique, sesquioléique et leurs dérivés, commercialisés sous les marques Arlacel® (ICI), Crill® (Croda), Drewmulse® (Stepan Food Ingredients), Ethylan® (Akcros), 30 Glycomul® (Lonza), Kemester® (Witco Oleo-Surf), Montane® (Seppic), Nikkol® (Nikko Chem Co), Nissan Nonion® (Nippon Oils & Fats), Sorbirol® (Auschem), Sorgen® TW (Dai-ichi Kogyo Seiyaku) et Span® (ICI) ; les glycérol, propylène ou

butylène glycol esters d'acides gras, commercialisés sous les marques Arlacel® (ICI), Capmul® (Abitec), Drewmulse® (Stepan Food Ingredients), DUB GMS (Stéarineries Dubois), Imwitor® et Miglyol® (Hüls), Maisine®, Olicine® et Peceol® (Gattefossé) ; les triglycérides à chaînes moyennes des acides gras caprylique, caprique, laurique tels que les produits commercialisés sous les marques Akomed® (Karlshamns), Captex® (Abitec), Crodamol® (Croda), DUB MCT (Stéarineries Dubois), Imwitor® et Miglyol® (Hüls), Labrafac® CC (Gattefossé), Neobee® (Stepan Food Ingredients) ; et leurs mélanges.

10 Selon une forme de réalisation préférée de l'invention, et lorsque le PA est un rétinoïde tel que l'isotrétinoïne, alors la composition pharmaceutique renferme une phase lipophile en une proportion de préférence comprise entre 3 et 4,5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

La phase huileuse peut être choisie parmi les huiles d'origine naturelle et synthétique.

15 Parmi les huiles d'origine naturelle, on peut notamment citer les huiles d'amande, d'arachide, de colza, de graine de coton, de lin, de maïs, d'olive, de bourrache, d'onagre, de poissons, de palme, de palmiste, de pépins de raisin, de sésame, de soja, de tournesol ou autres. Ces huiles peuvent être de première expression, raffinées ou inter-estérifiées, telles que les huiles commercialisées sous les 20 marques Akofine®, Akosoft®, Akosol® (Karlshamns), Myverol®, Myvacet® (Eastman) et Neobee® (Stepan Food Ingredients).

25 Parmi les huiles d'origine synthétique, on préfère les huiles ayant une valeur de HLB inférieure ou égale à 5, et encore plus particulièrement inférieure ou égale à 3, parmi lesquelles on peut notamment citer les produits commercialisés sous les marques Captex® (Abitec), Crodamol® (Croda), DUB 810 PG (Stéarineries Dubois), Neobee® (Stepan Food Ingredients) et Labrafac® (Gattefossé).

30 Lorsque la phase huileuse est constituée par une huile de synthèse, celle-ci peut, selon l'invention, présenter une HLB très faible, de l'ordre de 1 à 3, choisie de préférence parmi les esters d'acides gras vendus sous la dénomination Labrafac®, tels que le Labrafac® PG, le Labrafac® CC ou le Labrafac® lipophile (Gattefossé), et leurs mélanges.

Selon une forme de réalisation préférée de l'invention, et lorsque le PA est un hypolipidémiant tel que le fénofibrate, alors la composition pharmaceutique renferme une phase huileuse en une proportion de préférence comprise entre 2 et 12 % en poids.

5 Dans le cas où la composition le requiert, il peut s'avérer utile d'incorporer des conservateurs soit dans la solution lipidique soit dans la tunique de la capsule comme par exemple : butyl-hydroxyanisole (BHA), butyl-hydroxytoluène (BHT), vitamines du groupe E ou tocophérols, acide éthylène diamine tetracétique (EDTA) ou ses sels, les méthyl ou propylparabens, sels des dérivés de l'acide para-
10 hydroxybenzoïque, etc ...

Selon une forme de réalisation avantageuse de l'invention et lorsque la composition pharmaceutique renferme un rétinoïde, et en particulier de l'isotrétinoïne, alors la composition renferme au moins une vitamine du groupe E, de préférence de la vitamine E.

15 La présence de vitamine E est en effet intéressante dans la mesure où, outre son effet antioxydant vis-à-vis de l'isotrétinoïne, elle permet également d'éviter la formation de cristaux lors du stockage des compositions conformes à l'invention à basse température.

20 La composition pharmaceutique conforme à l'invention peut également renfermer un ou plusieurs épaississants choisis parmi les celluloses, les cires, les polymères acryliques, les gommes. Cet agent épaississant est de préférence choisi parmi les celluloses telles que la carboxyméthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose et la méthylcellulose.

25 En tant qu'agents épaississants, peuvent être aussi utilisés les agents tensioactifs décrits ci-dessus notamment les esters d'acides gras et de polyéthylène glycol.

Selon une forme de réalisation avantageuse de l'Invention, et lorsque la composition pharmaceutique renferme un rétinoïde tel que l'isotrétinoïne, alors elle renferme également de préférence au moins un agent épaississant.

30 La composition pharmaceutique conforme à l'invention peut être conditionnée dans des gélules ou des capsules molles par exemple en gélatine qui, après ingestion par voie orale et désagrégation, libèreront la composition

pharmaceutique conforme à l'invention qui formera spontanément une microémulsion au contact du liquide physiologique.

Les compositions pharmaceutiques conformes à l'invention peuvent être préparées selon un procédé consistant :

- 5 - dans une première étape, à dissoudre le PA à formuler dans son solvant approprié qui est le CoTA, éventuellement en présence d'un co-solvant ou d'un tensioactif ou de la phase lipophile et éventuellement de la phase huileuse lorsqu'elle est présente ;
- 10 - puis dans une deuxième étape, à incorporer cette solution, sous agitation et/ou homogénéisation, dans le tensioactif liquide ou liquéfié, auquel cas la phase huileuse peut être mélangée au préalable, selon une variante de ce même procédé, à une température permettant d'obtenir une solution homogène, puis,
- 15 - dans une troisième étape, et après retour à la température ambiante, à répartir la solution ainsi obtenue dans des gélules ou des capsules molles, la quantité de solution incorporée étant calculée en fonction de la dose unitaire requise de PA.

Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions qui ressortiront de la description qui va suivre, qui se réfère à un exemple concernant une étude comparative de la stabilité d'une composition conforme à l'invention par rapport à une composition telle que décrite dans l'art antérieur, à un exemple concernant une étude comparative de la perméabilité de cellules Caco-2 à l'isotrétinoïne dans différentes formulations, à un exemple concernant l'étude de la biodisponibilité de l'isotrétinoïne formulée conformément à l'invention comparativement à la présentation commerciale ROACCUTANE®, à un exemple de formulation à base de fénofibrate, à un exemple concernant l'étude de la biodisponibilité du fénofibrate formulé conformément à l'invention comparativement à la présentation commerciale LIPANTHYL® 67M, à un exemple de formulation à base de progestérone, ainsi qu'aux figures 1 et 2 annexées dans lesquelles :

- 30 - la figure 1 représente la biodisponibilité de l'isotrétinoïne formulée conformément à l'invention comparativement à celle du produit commercial ROACCUTANE® ;

- la figure 2 représente la biodisponibilité du fénofibrate formulé conformément à l'invention comparativement à celle du produit commercial LIPANTHYL® 67M.

Il doit être bien entendu toutefois que ces exemples sont donnés 5 uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

EXEMPLE 1 : ÉTUDE COMPARATIVE DE LA STABILITÉ ET DE L'HOMOGENEITÉ DE COMPOSITIONS A BASE D'ISOTRETINOINE

1) Compositions pharmaceutiques préparées

10 Deux compositions pharmaceutiques à base d'isotrétinoïne contenant les ingrédients figurant dans le Tableau I ci-après ont été préparées, les pourcentages indiqués le sont en poids :

Tableau I

Composition	F 1 conforme à l'invention	F 2 ne faisant pas partie de l'invention
Isotrétinoïne	1,4 %	1,4 %
Tensioactif	Labrasol® (HLB = 14) : 81 %	Labrasol® (HLB = 14) : 9,7 %
Co-tensioactif	Transcutol® : 13,6 %	Capryol® (HLB = 5) : 13,9 %
Phase lipophile	Labrafil® M 1944 CS (HLB = 3) : 4 %	Gelucire® 44/14 (HLB = 14) : 75 %

15 Le CAPRYOL® utilisé dans la composition F2 est un monocaprylate de propylène glycol contenant 60 % de monoesters.

2) Etude de la stabilité et de l'homogénéité des compositions F1 et F2

Il a été constaté que la composition F1 conforme à l'invention, c'est-20 à-dire renfermant moins de 5 % d'une phase lipophile de HLB faible était liquide à température ambiante et conduisait, en présence d'une phase hydrophile, à la formation d'une microémulsion fine (120 nm), stable à 25°C, qui est une température discriminante eu égard aux constituants du système auto-émulsionnable, et homogène.

Par contre, la composition F2 ne faisant pas partie de l'invention, du fait qu'elle renferme une grande quantité de phase lipophile (75 %) et de HLB élevée 25 (HLB = 14), a conduit à une formulation semi-solide à température ambiante, instable et conduisant, en présence d'une phase hydrophile, à une solution micellaire non

homogène sous forme de micro-gouttelettes, composée de deux populations différentes de micelles en terme de taille : en moyenne 112 nm (33%) et 900 nm (67%).

5 **EXEMPLE 2 : ÉTUDE COMPARATIVE DE LA PERMÉABILITÉ A L'ISOTRETINOÏNE EN FONCTION DE SA FORMULATION**

Afin de réaliser cette étude, la composition pharmaceutique F1 conforme à l'invention et telle que préparée ci-dessus à l'exemple 1, a été comparée à une composition F3 constituée par une solution d'isotrétinoïne seule, à 1,4 % dans du diméthyl-sulfoxyde (DMSO), ainsi qu'à la formulation commerciale de l'isotrétinoïne vendue sous la marque ROACCUTANE® contenant de l'isotrétinoïne dans un mélange d'excipients composé de cire d'abeille jaune, d'huiles de soja hydrogénée et non hydrogénée, et d'huile végétale partiellement hydrogénée.

10 L'étude de perméabilité a été réalisée sur des cellules épithéliales intestinales Caco-2, suivant les modalités décrites dans les articles de IJ Hidalgo *et al.*, "Characterization of the human colon carcinoma cell line (Caco-2) as a model system for intestinal epithelial permeability", Gastroenterology, 1989, 96, 736-749 et de P Artursson *et al.*, "Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells", Biochem. Biophys. Res. Commun., 1991, 175, 880-885.

20 En effet, l'absorption intestinale peut être étudiée *in vitro* au moyen de cultures cellulaires différenciées.

La lignée cellulaire intestinale Caco-2 (dérivée du carcinome humain colorectal) développe les caractéristiques morphologiques des entérocytes normaux (épithélium colonnaire de la paroi de l'intestin grêle).

25 Lorsqu'elles sont cultivées sur membrane de polycarbonate, les cellules Caco-2 forment une couche monocellulaire d'entérocytes polarisés.

Elles ont été caractérisées comme modèle représentatif du système de transport de l'épithélium de l'intestin grêle, au plan morphologique et en termes de perméabilité à l'égard de solutés qui ne sont pas l'objet d'une perméation membranaire (IJ Hidalgo *et al.*, pré-cité).

30 L'étude de l'absorption passive de PA à travers l'épithélium intestinal, en utilisant le modèle de Caco-2, a été validée à l'aide de divers PA.

Ceci a permis d'établir une corrélation entre leur absorption *per os* et le coefficient de perméabilité apparente calculé en utilisant le modèle cellulaire Caco-2 (P Artursson *et al.*, pré-cité).

L'intégrité membranaire des cellules Caco-2 a également été étudiée.

5 Cette intégrité a été suivie grâce à l'incorporation dans la solution de travail d'une solution de mannitol marquée au carbone 14.

Ainsi, ce traceur permet de vérifier que le passage à travers la membrane et non à l'extérieur s'est bien produit. En effet, la perméabilité au mannitol pour toutes les solutions testées est comparable à la perméabilité témoin du mannitol.

10 Les résultats obtenus figurent dans le Tableau II ci-après :

Tableau II

Compositions	F1 conforme à l'invention	F3 (solution d'isotrétinoïne seule)	ROACCUTANE®
Perméabilité à l'isotrétinoïne (10^{-6}cm/s)	2,14	3,79	< 0,1
Intégrité de la membrane	conservée	conservée	conservée

Ces résultats montrent que l'intégrité membranaire a été conservée pour toutes les compositions testées.

15 Ils montrent également que la composition pharmaceutique F1, conforme à l'invention, permet d'augmenter la perméabilité des cellules Caco-2 à l'isotrétinoïne et par voie de conséquence, la biodisponibilité de ce principe actif.

20 Les bons résultats de perméabilité de la composition F3 renfermant l'isotrétinoïne seule s'expliquent par le fait que ce principe actif a été totalement dissous dans le DMSO, cependant cet excellent solvant des substances organiques ne peut pas être employé tel quel dans des préparations pharmaceutiques pour des raisons de toxicité.

EXEMPLE 3 : ETUDE COMPARATIVE DE LA BIODISPONIBILITE DE L'ISOTRETINOÏNE EN FONCTION DE SA FORMULATION

25 Afin de réaliser cette étude la composition pharmaceutique F4 suivante, conforme à l'invention a été préparée :

- Principe actif : Isotrétinoïne	2 %
- TA : Labrasol® (HLB = 14)	80,5 %
- Co-TA : Transcutol®	13,5 %
- Phase lipophile : Labrafil® M1944 (HLB = 3)	4 %

5 Cette composition pharmaceutique F4 a été conditionnée dans des gélules contenant chacune 9 mg d'isotrétinoïne.

10 L'étude de biodisponibilité a été menée selon un protocole d'administration d'une dose unique de chacun des traitements : la formule d'essai et la formule de référence sont administrées selon un ordre croisé et randomisé.

15 L'isotrétinoïne formulée selon la composition pharmaceutique F4 a été comparée à celle de la formulation commerciale de l'isotrétinoïne vendue sous la marque ROACCUTANE® et telle que décrite ci-dessus à l'exemple 2.

20 Afin de respecter le mode d'administration et la posologie usuelle de la spécialité de référence ROACCUTANE®, les deux produits ont été administrés, au cours d'un repas, à raison de la prise unique de 3 capsules molles de la composition F4 et de deux capsules molles de ROACCUTANE® à 20 mg.

25 Les résultats obtenus sont reportés sur la figure 1 qui correspondent à la concentration plasmatique de l'isotrétinoïne en ng/ml en fonction du temps en heure.

30 A doses égales de PA isotrétinoïne, ces résultats montrent une suprabiodisponibilité de 37,5 % pour la composition F4, en termes d'intensité de l'absorption, d'après les résultats comparatifs des aires sous les courbes de concentrations plasmatiques totales (AUC) et des pics de concentrations plasmatiques C_{max} (résultat supérieur de 48 %, avec notamment une moindre variabilité de la réponse pharmacocinétique dans le cas de la composition F4).

35 Ces résultats mettent également en évidence une bioéquivalence entre la dose administrée de 27 mg d'isotrétinoïne (composition F4 conforme à l'invention) et la dose pourtant supérieure de 40 mg d'isotrétinoïne de ROACCUTANE®.

40 En terme de vitesse d'absorption, ces résultats montrent également, que la composition F4 conforme à l'invention est plus rapide que la composition de référence ROACCUTANE®, avec un pic de concentration plasmatique plus précoce,

exprimé par le paramètre T_{max} , qui est d'une heure en moyenne pour la composition F4, contre 3 heures en moyenne pour ROACCUTANE®.

EXEMPLE 4 : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE A BASE DE FÉNOFIBRATE

5 La composition pharmaceutique F5 suivante, conforme à l'invention, a été préparée :

- Principe actif : Fénofibrate	8,1 %
- TA : Labrasol® (HLB = 14)	74,0 %
- Co-TA : Transcutol®	6,25 %
- Phase lipophile : Labrafil® M 1944	0,8 %
- Phase huileuse : Labrafac® PG (HLB = 1)	6,25 %
- Phase huileuse : Labrafac® CC (HLB = 1)	4,6 %

10 En présence d'une phase aqueuse, cette composition a spontanément conduit à une microémulsion stable et fine dans laquelle le fénofibrate était 15 parfaitement dissous.

EXEMPLE 5 : ETUDE COMPARATIVE DE LA BIODISPONIBILITE DU FÉNOFIBRATE EN FONCTION DE SA FORMULATION

Cette étude a été réalisée dans les mêmes conditions que celles décrisées ci-dessus à l'exemple 3, afin de comparer la biodisponibilité du fénofibrate 20 formulé conformément à l'invention (composition F5 telle que décrite ci-dessus à l'exemple 4) à la formulation commerciale du fénofibrate (forme micronisée) vendue sous la marque LIPANTHYL® 67M.

La composition F5 a été conditionnée dans des gélules contenant chacune 66 mg de fénofibrate.

25 La composition F5 et le LIPANTHYL® ont été administrés au cours d'un repas, à raison de 1 gélule.

Les résultats obtenus sont reportés sur la figure 2, qui correspondent à la concentration plasmatique de l'acide fénofibrique en ng/ml en fonction du temps en heure.

30 En termes de vitesse d'absorption, la composition F5 est plus rapide que le LIPANTHYL®, avec un pic de concentration plasmatique plus précoce,

exprimé par le paramètre T_{max} , qui est de 2,5 heures en moyenne pour la composition F5, contre 5,83 heures en moyenne pour le LIPANTHYL®.

Cette bio-équivalence entre la composition F5 et la dose de 67 mg de la formulation LIPANTHYL® est particulièrement intéressante, dans la mesure où 5 la composition F5 est trouvée bio-équivalente à la formulation LIPANTHYL®, qui est elle-même supra-biodisponible par rapport à la forme non micronisée antérieurement commercialisée.

Par conséquent, la composition F5, auto-émulsionnable et micellisable conforme à l'invention, permet d'obtenir la biodisponibilité maximale du 10 fénofibrate tout en appliquant à ce principe actif une voie de préparation galénique totalement différente de la micronisation, alors que jusqu'à présent, seule la micronisation du fénofibrate avait permis d'améliorer sa biodisponibilité.

EXEMPLE 6 : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE A BASE DE PROGESTERONE

15 La composition pharmaceutique F6 suivante, conforme à l'invention, a été préparée :

- Principe actif : Progestérone	5 %
- TA : Labrasol® (HLB = 14)	8,5 %
- TA : Gelucire® 44/14 (HLB = 14)	65 %
- Co-TA : Capryol® PGMC (HLB = 5 à 6)	17,5 %
- Phase lipophile : Labrafil® M 1944	2%
- Phase huileuse : Labrafac® CC (HLB = 1)	2%

20

25

25

30

Cette composition se distingue essentiellement de la composition F2 de l'art antérieur, qui n'est pas stable après quelques mois, par le fait qu'elle renferme 4 % de phase huileuse. Elle conduit spontanément, en présence d'une phase aqueuse, à une microémulsion stable et fine dans laquelle la progestérone est parfaitement dissoute.

En effet, il y a lieu de noter que la lipophilie du PA joue un rôle important sur l'équilibre du système. L'apport de la phase huileuse permet de mieux solubiliser la progestérone et c'est cette huile qui sera micellisée et qui permet d'améliorer la stabilité de manière significative.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique à usage oral, automicroémulsionnable comprenant :

- au moins un principe actif lipophile,

5 - au moins un tensioactif (TA) présentant une balance hydrophile-lipophile inférieure à 16,

- au moins un co-tensioactif,

- au moins une phase lipophile,

caractérisée par le fait :

10 - que le ou les principes actifs lipophiles présentent un $\log P$ supérieur à 2,

- que le ou les tensioactifs représentent au moins 50 % en poids du poids total de ladite composition,

- que le ou les co-tensioactifs sont choisis parmi les bons solvants

15 dudit ou desdits principes actifs,

- que la phase lipophile est éventuellement tensioactive et représente moins de 0,5 à 4,5 % en poids du poids total de ladite composition et présente une HLB inférieure ou égale à 6, et

20 - que lorsque le principe actif est différent d'un rétinoïde, alors ladite composition comprend en outre une phase huileuse non tensioactive représentant de 1 à 12 % du poids total de ladite composition.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le ou les principes actifs présentent un $\log P$ supérieur à 4.

3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée par le fait 25 que le ou les principes actifs sont choisis parmi les rétinoïdes, les hypolipidémiants, les hormones stéroïdiennes, les anti-inflammatoires stéroïdiens, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S.), les anti-rétroviraux, les inhibiteurs de protéases ("navirs"), les antiacides, les inhibiteurs de la pompe à protons, les antiémétiques, les vitamines liposolubles, les médicaments du système 30 cardiovasculaire, les antiagrégants plaquettaires, les anticancéreux, certains extraits végétaux et leurs PA isolés ou dérivés, les immunosuppresseurs, les médicaments du

système nerveux central, les antimigraineux, les antibiotiques, les antifongiques et les antiparasitaires.

4. Composition selon la revendication 3, caractérisée par le fait que le ou les principes actifs sont choisis parmi les rétinoïdes, les hypolipidémiants et les 5 hormones stéroïdiennes.

5. Composition selon la revendication 3 ou 4, caractérisée par le fait qu'elle renferme de l'isotrétinoïne en une quantité comprise entre 1 et 2,5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

6. Composition selon la revendication 3 ou 4, caractérisée par le fait 10 qu'elle renferme du fénofibrate en une quantité comprise entre 5 et 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.

7. Composition selon la revendication 2 ou 3, caractérisée par le fait qu'elle renferme de la progestérone en une quantité comprise entre 3 et 7 % en poids par rapport au poids total de la composition.

15 8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le ou les tensioactifs sont choisis parmi les glycérides polyglycolysés en C₈-C₁₈, les polysorbates ou polyéthylène glycols (PEG)-esters d'acides gras en C₁₂-C₁₈, les macrogol et propylène glycol esters d'acides gras en C₈-C₁₈, les macrogol-glycérides esters d'acides gras en C₁₂-C₁₈, les esters 20 polyglycériques d'acides gras en C₁₂-C₁₈, et leurs mélanges.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le ou les tensioactifs représentent de 70 à 85 % du poids total de la composition.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications 25 précédentes, caractérisée par le fait que le ou les co-tensioactifs sont choisis parmi l'éther monoéthylique du diéthylène-glycol ; la N-méthyl-2-pyrrolidone ; le triester de glycérol et d'acide acétique ; le diméthyl-isosorbate ; les polyéthylène glycols ; les alcools et glycols ; les mono- et diesters de propylène glycol et d'acides gras caprylique, caprique, laurique ; les monoo- et diglycérides des acides gras caprylique, 30 caprique, laurique, oléique, stéarique ; et leurs mélanges.

11. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le ou les co-tensioactifs représentent de 5 % à 20 % du poids total de la composition.

12. Composition selon la revendication 5, caractérisée par le fait que 5 la concentration en co-tensioactif est comprise entre 10 et 15 % du poids total de la composition.

13. Composition selon la revendication 6, caractérisée par le fait que la concentration en CoTA est comprise entre 5 et 10 % du poids total de la composition.

10 14. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que la phase lipophile présente une HLB inférieure ou égale à 4, et est choisie parmi les esters d'acides gras ; les sorbitan esters d'acides gras saturés ou insaturés et leurs dérivés ; les glycérol, propylène ou butylène glycol esters d'acides gras ; les triglycérides à chaînes moyennes des acides gras caprylique, 15 caprique ou laurique ; et leurs mélanges.

15. Composition selon la revendication 14, caractérisée par le fait que les esters d'acides gras sont choisis parmi les macrogol (ou polyéthylèneglycol) glycérides, autrement dits glycérides polyglycolisés d'acides gras.

16. Composition selon la revendication 5, caractérisée par le fait 20 qu'elle renferme une phase lipophile en une proportion comprise entre 3 et 4,5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

17. Composition selon la revendication 5, caractérisée par le fait qu'elle renferme une phase huileuse non tensioactive représentant de 1 à 12 % du poids total de ladite composition et au moins un agent épaississant.

25 18. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que la phase huileuse est choisie parmi les huiles d'origine naturelle et synthétique.

19. Composition selon la revendication 18, caractérisée par le fait que les huiles naturelles sont choisies parmi les huiles d'amande, d'arachide, de colza, 30 de graine de coton, de lin, de maïs, d'olive, de bourrache, d'onagre, de poissons, de palme, de palmiste, de pépins de raisin, de sésame, de soja et de tournesol.

20. Composition selon la revendication 18, caractérisée par le fait que les huiles synthétiques sont choisies parmi les esters d'acides gras dont la valeur de HLB est comprise entre 1 et 3.

5 21. Composition selon la revendication 6, caractérisée par le fait qu'elle renferme une phase huileuse en une proportion comprise entre 2 et 15 % en poids.

10 22. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle conduit, en présence d'une phase hydrophile, à la formation d'une microémulsion dans laquelle la taille des micelles est inférieure à 500 nm, et plus particulièrement comprise entre 1 et 200 nm.

23. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle est conditionnée dans des gélules ou dans des capsules molles.

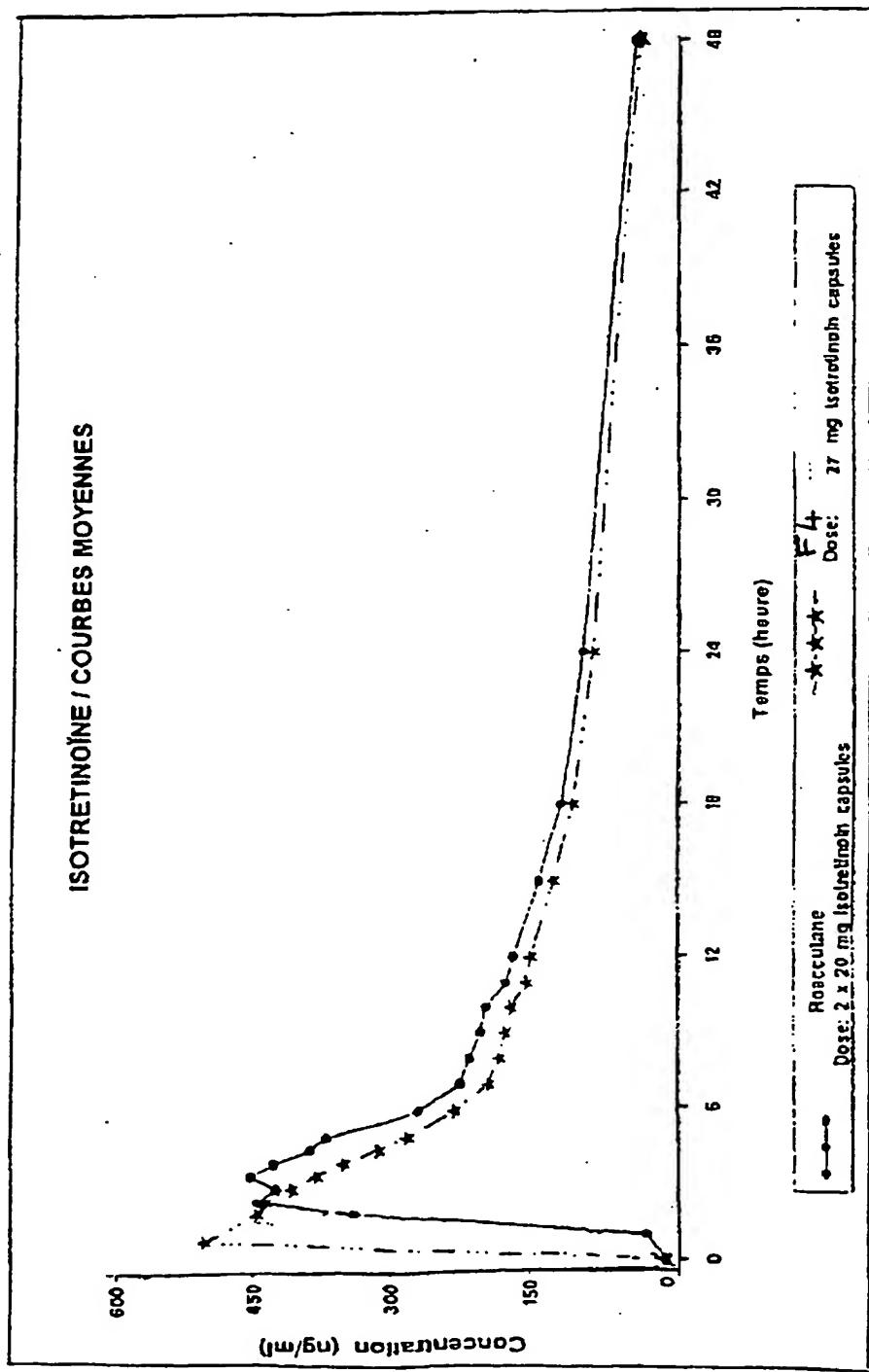


FIGURE 1

2/2

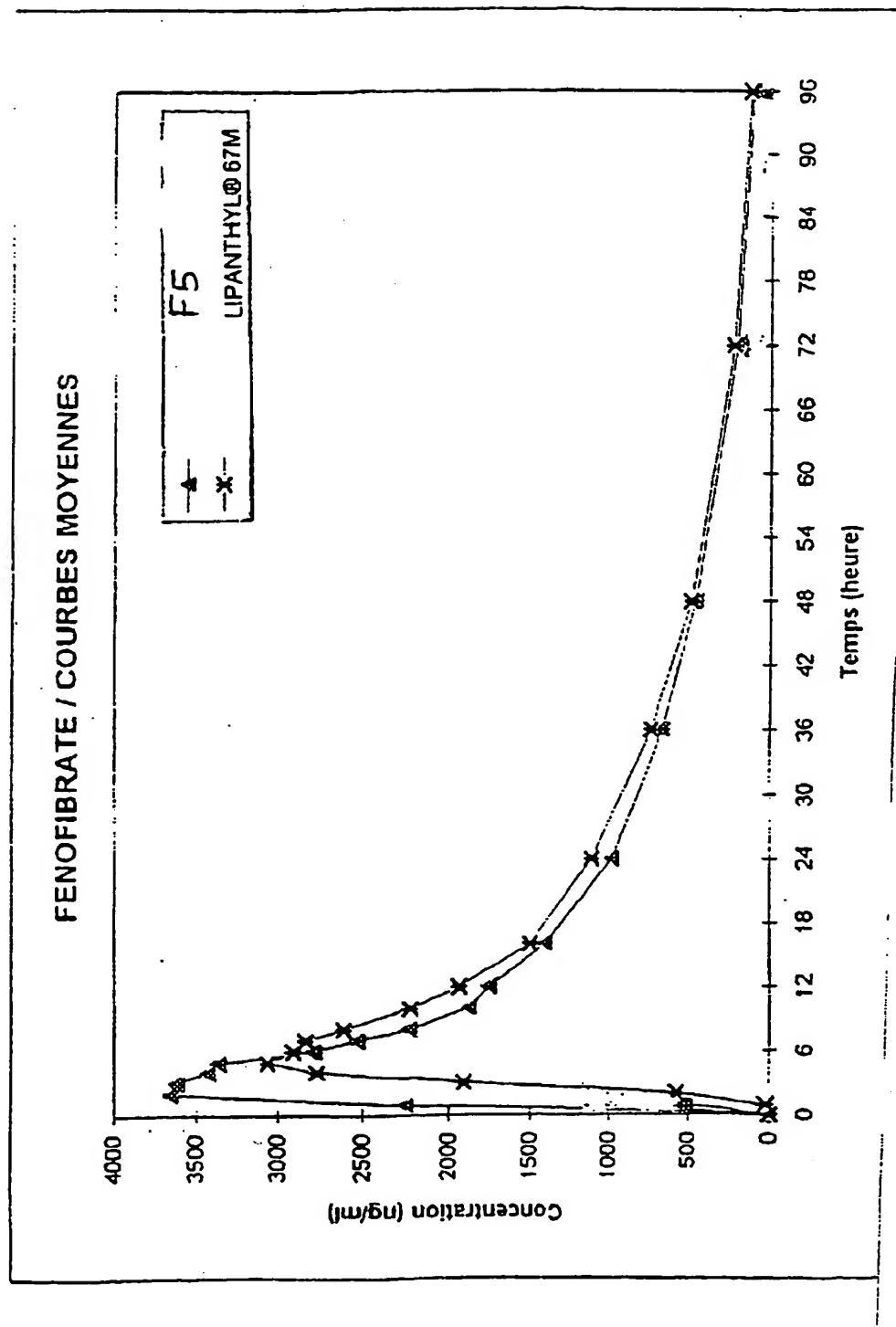


FIGURE 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/04212

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K9/107 A61K9/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHEDMinimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 007 840 A (RICHTER FRIEDRICH ET AL) 28 December 1999 (1999-12-28) column 5, line 48 -column 6, line 22 column 6, line 49 - line 65 column 8, line 48 - line 54 column 9, line 45 - line 67 column 11, line 13 - line 14 column 12, line 1 - line 8 column 26; example 1.7 --- -/--	1-3, 8, 11-16, 22, 23

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 April 2002	07/05/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Muller, S

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/04212

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 40823 A (SCHERER LTD R P ;CHANDLER SUSAN GERRARD (GB); FERDINANDO JOSEPHINE) 6 November 1997 (1997-11-06) page 3, line 20 -page 5, line 6 page 5, line 39 -page 6, line 28 page 7, line 37 -page 8, line 11 page 9, line 12 - line 19 page 10 -page 11; examples 4,9,14 claims 1-28 ---	1-3,7, 9-16, 18-23
A	WO 99 56727 A (RAMTOOLA ZEBUNNissa ;ELAN CORP PLC (IE); CLARKE NUALA MARIE (IE)) 11 November 1999 (1999-11-11) page 1, line 5 - line 13 page 10, line 16 -page 12, line 19 page 13, line 12 - line 24 page 21; table 6 page 26; table 13 page 40; table 25 ---	1-4,6, 8-16, 18-23
A	BACHYNSKY M O ET AL: "FACTORS AFFECTING THE EFFICIENCY OF A SELF-EMULSIFYING ORAL DELIVERY SYSTEM" DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, NEW YORK, NY, US, vol. 23, no. 8, 1997, pages 809-816, XPO01013481 ISSN: 0363-9045 the whole document -----	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/04212

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6007840	A 28-12-1999	US 5866159 A US 5741512 A US 5342625 A AT 403435 B AT 214289 A AU 627220 B2 AU 4140089 A BE 1003105 A5 BG 60525 B2 CA 1332150 A1 CH 679118 A5 CY 1711 A DE 3930928 A1 DK 171433 B1 ES 2020738 A6 FI 894342 A , B, FR 2636534 A1 GB 2222770 A , B GR 89100583 A , B HK 86593 A HU 9500318 A3 IE 60764 B IL 91642 A IT 1232243 B JP 1996397 C JP 2121929 A JP 7025690 B KR 148748 B1 KR 235524 B1 KR 256007 B1 KR 267149 B1 LU 87586 A1 LV 5749 A4 NL 8902315 A NO 180362 B NZ 230660 A PT 91731 A , B SE 514303 C2 SE 8903042 A SG 50793 G US 5962017 A US 6024978 A US 5916589 A US 5962014 A ZA 8907066 A	02-02-1999 21-04-1998 30-08-1994 25-02-1998 15-07-1997 20-08-1992 22-03-1990 26-11-1991 28-07-1995 27-09-1994 31-12-1991 06-05-1994 22-03-1990 28-10-1996 16-09-1991 17-03-1990 23-03-1990 21-03-1990 31-10-1990 27-08-1993 30-10-1995 10-08-1994 12-04-1994 28-01-1992 08-12-1995 09-05-1990 22-03-1995 17-08-1998 15-12-1999 01-05-2000 15-09-2000 07-05-1991 20-12-1996 17-04-1990 30-12-1996 25-06-1992 30-03-1990 05-02-2001 11-05-1990 25-06-1993 05-10-1999 15-02-2000 29-06-1999 05-10-1999 29-05-1991
WO 9740823	A 06-11-1997	AT 207346 T AU 2707497 A DE 69707669 D1 DK 904064 T3 EP 0904064 A1 ES 2164339 T3 WO 9740823 A1 JP 2000510458 T ZA 9703653 A	15-11-2001 19-11-1997 29-11-2001 17-12-2001 31-03-1999 16-02-2002 06-11-1997 15-08-2000 19-11-1997
WO 9956727	A 11-11-1999	AU 3843999 A CA 2331640 A1	23-11-1999 11-11-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT**Information on patent family members**

International Application No

PCT/FR 01/04212

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9956727	A	EP 1075252 A2 WO 9956727 A2	14-02-2001 11-11-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 01/04212

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K9/107 A61K9/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>US 6 007 840 A (RICHTER FRIEDRICH ET AL) 28 décembre 1999 (1999-12-28)</p> <p>colonne 5, ligne 48 - colonne 6, ligne 22 colonne 6, ligne 49 - ligne 65 colonne 8, ligne 48 - ligne 54 colonne 9, ligne 45 - ligne 67 colonne 11, ligne 13 - ligne 14 colonne 12, ligne 1 - ligne 8 colonne 26; exemple 1.7 --- -/-</p>	1-3, 8, 11-16, 22, 23

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 avril 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

07/05/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Muller, S

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 01/04212

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 97 40823 A (SCHERER LTD R P ;CHANDLER SUSAN GERRARD (GB); FERDINANDO JOSEPHINE) 6 novembre 1997 (1997-11-06) page 3, ligne 20 -page 5, ligne 6 page 5, ligne 39 -page 6, ligne 28 page 7, ligne 37 -page 8, ligne 11 page 9, ligne 12 - ligne 19 page 10 -page 11; exemples 4,9,14 revendications 1-28 ----	1-3,7, 9-16, 18-23
A	WO 99 56727 A (RAMTOOLA ZEBUNNISSA ;ELAN CORP PLC (IE); CLARKE NUALA MARIE (IE)) 11 novembre 1999 (1999-11-11) page 1, ligne 5 - ligne 13 page 10, ligne 16 -page 12, ligne 19 page 13, ligne 12 - ligne 24 page 21; tableau 6 page 26; tableau 13 page 40; tableau 25 ----	1-4,6, 8-16, 18-23
A	BACHYNSKY M O ET AL: "FACTORS AFFECTING THE EFFICIENCY OF A SELF-EMULSIFYING ORAL DELIVERY SYSTEM" DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, NEW YORK, NY, US, vol. 23, no. 8, 1997, pages 809-816, XP001013481 ISSN: 0363-9045 le document en entier -----	1-23

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 01/04212

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 6007840	A 28-12-1999	US 5866159 A US 5741512 A US 5342625 A AT 403435 B AT 214289 A AU 627220 B2 AU 4140089 A BE 1003105 A5 BG 60525 B2 CA 1332150 A1 CH 679118 A5 CY 1711 A DE 3930928 A1 DK 171433 B1 ES 2020738 A6 FI 894342 A , B, FR 2636534 A1 GB 2222770 A , B GR 89100583 A , B HK 86593 A HU 9500318 A3 IE 60764 B IL 91642 A IT 1232243 B JP 1996397 C JP 2121929 A JP 7025690 B KR 148748 B1 KR 235524 B1 KR 256007 B1 KR 267149 B1 LU 87586 A1 LV 5749 A4 NL 8902315 A NO 180362 B NZ 230660 A PT 91731 A , B SE 514303 C2 SE 8903042 A SG 50793 G US 5962017 A US 6024978 A US 5916589 A US 5962014 A ZA 8907066 A	02-02-1999 21-04-1998 30-08-1994 25-02-1998 15-07-1997 20-08-1992 22-03-1990 26-11-1991 28-07-1995 27-09-1994 31-12-1991 06-05-1994 22-03-1990 28-10-1996 16-09-1991 17-03-1990 23-03-1990 21-03-1990 31-10-1990 27-08-1993 30-10-1995 10-08-1994 12-04-1994 28-01-1992 08-12-1995 09-05-1990 22-03-1995 17-08-1998 15-12-1999 01-05-2000 15-09-2000 07-05-1991 20-12-1996 17-04-1990 30-12-1996 25-06-1992 30-03-1990 05-02-2001 11-05-1990 25-06-1993 05-10-1999 15-02-2000 29-06-1999 05-10-1999 29-05-1991
WO 9740823	A 06-11-1997	AT 207346 T AU 2707497 A DE 69707669 D1 DK 904064 T3 EP 0904064 A1 ES 2164339 T3 WO 9740823 A1 JP 2000510458 T ZA 9703653 A	15-11-2001 19-11-1997 29-11-2001 17-12-2001 31-03-1999 16-02-2002 06-11-1997 15-08-2000 19-11-1997
WO 9956727	A 11-11-1999	AU 3843999 A CA 2331640 A1	23-11-1999 11-11-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Document de Internationale No

PCT/FR 01/04212

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9956727	A	EP 1075252 A2 WO 9956727 A2	14-02-2001 11-11-1999